

популяционной. Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. При наличии показаний к терапии стандартные флюдарабин-содержащие схемы лечения дают хорошие результаты в первой линии терапии с медианой выживаемости без прогрессии 6,4 года (30,9% – 12,8 лет), однако рецидивы заболевания для большинства пациентов неизбежны. Результаты химиотерапии (ХИТ) во второй и последующих линиях не являются столь успешными, особенно для пациентов с неблагоприятным прогнозом (наличие *del17p/mutTP53*, U-CLL, ранний рецидив менее 24 мес). Внедрение в практику новых таргетных препаратов позволило существенно улучшить общую (ОВ) и беспрогрессивную выживаемости (ВВП) у данной категории больных. Цель работы состояла в анализе и обобщении опыта терапии пациентов с ХЛЛ в ПСПБГМУ им. И. П. Павлова.

Материалы и методы

Для анализа ОВ были доступны 972 пациента: мужчин 455, женщин 517; медиана возраста 65 лет (23-94). Медиана наблюдения составила 64 мес. (0-367). Медиана ОВ – 80 мес. – 6,7 лет; 5-летняя ОВ – 63%; 10-летняя ОВ – 29%. 20% пациентов имели показания к началу терапии на момент постановки диагноза. Оценка стадии на момент диагностики доступна у 798 пациентов (ХЛЛ – 783, ЛМЛ – 15). Для ХЛЛ по системе Rai стадия 0 выявлялась у 327 человек (42%); из них терапию в течение периода наблюдения (период) начали получать 58 чел (18%), медиана времени до начала терапии составила 52 мес. (0,0 – 332). Стадии I-II – 379 чел (48%), из них в терапии нуждались 244 чел (64%), медиана времени до начала терапии 11 мес. (0,0 – 227). Стадии III-IV – 77 чел. (10%), из них терапию получали – 72 чел. (93,5%), медиана времени до начала терапии 4 мес. (0,0 – 65,4 мес.). Цитогенетическое исследование (ЦГИ) выполнялось 220 пациентам (24,7%). Изолированная *del17p/mutTP53* выявлялась у 31 (14%) пациента, комплексный кариотип у 16 (7%), комплексный кариотип с *del17p/mutTP53* у 8 (4%); 2 поломки, включая *del17p/mutTP53* у 23 (10%). Мутационный статус IGHV исследовался у 49 пациентов: M-CLL –

18 (37%); U-CLL- 31 (63%). Терапию получали 386 из 798 доступных для анализа пациентов (48%). Из них умерли – 64 (17%), живы – 322 (83%). Медиана наблюдения составила 78 мес. (~6,5 лет). 219 пациентов получали только 1 линию терапии, 2 линии – 81 пациент, 3 линии – 40, 4 более линий – 46 пациентов.

Результаты

Наиболее эффективной терапией первой линии оказалась терапия ибрутинибом (ЧОО 100%) и флюдарабин-содержащими режимами (ЧОО 81%). Все пациенты, получающие ибрутиниб в первой линии, остаются без признаков прогрессирования заболевания; 51 из 96 пациентов, получивших 4-6 курсов флюдарабин-содержащих режимов, остаются к настоящему времени без терапии. В группе пациентов, получивших более 1 линии терапии, медиана времени от снятия с лечения до прогрессирования составила 20 мес. Эффективность последующих линий терапии была значительно ниже: во 2-й и последующей линиях терапии ЧОО на стандартных ХИТ режимах неуклонно снижалась и составляла от 64% во второй линии до не более 25% в четвертой. Только ибрутиниб показал хорошую эффективность с ЧОО от 85% во второй и до 50% в четвертой линии терапии. Из 52 пациентов, получающих терапию ибрутинибом, 45 (86,5%) остаются живы, из них продолжают терапию – 42. Медиана наблюдения на терапии составляет 31 мес. (0-62), ОВ – 82%, ВВП – 77%.

Выводы

Стандартные режимы ХИТ обладают недостаточной эффективностью у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ХЛЛ. Ибрутиниб демонстрирует достаточно высокую эффективность у данной категории пациентов. Необходим более тщательный подход к выявлению группы высокого риска с целью выбора наиболее оптимальной терапевтической тактики.

Ключевые слова

Хронический лимфолейкоз, мутационный статус IGHV, *del17p/mutTP53*, ибрутиниб.

Comparison of protocols for mobilization and collection of peripheral hematopoietic stem cells by apheresis

Denis V. Kamelskikh, Mikhail Y. Drovkov, Valeriia C. Apartseva, Maxim A. Telyashov, Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Tatyana V. Gaponova

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Denis V. Kamelskikh

E-mail: kamelskih@yandex.ru, apartsevavk@gmail.com

Introduction

Growth of allogeneic stem cell transplantations (allo-HSCT) is a global trend. Nowadays two kinds of protocols for a mobilization and cell collecting are practiced in National Research Center for Hematology, which include implementation of apheresis for a cell collecting on the fourth day after stimulation using granulocyte colony-stimulating factor for

the first protocol and a cell collecting on the fifth day for the second protocol. The dose of G-CSF is 10 mcg/kg subcutaneously once a day according to the first protocol and 5 mcg/kg subcutaneously twice a day according to the second protocol. The aim of this study was to determine an optimal protocol for mobilization and apheresis of peripheral hematopoietic stem cells for allo-HSCT.

Materials and methods

An efficiency of protocols for mobilization was analyzed retrospectively in 63 donors of allogeneic peripheral blood stem cells. Details are attached in table 1. Statistics and data interpretation was made by the IBM SPSS v.23 (USA). The Shapiro-Wilk test was applied for getting knowledge about the normality of sample distribution. According to the abnormal sample distribution usage of Mann-Whitney U-test took place. Fisher test was used for analysis of contingency tables due to a small sample size. Statistics are presented using a midpoint, minimum and maximum values.

Results

No significant differences were founded in donors' parameters such as age, sex, height, weight, a circulating blood volume, a count of leukocytes for the first day of apheresis though it was proposed that these parameters would influence on the efficiency of mobilization. However, the higher efficiency of the mobilization using the second protocol (G-CSF 5 mcg/kg subcutaneously twice a day) was shown. This way of mobilization had yielded to collect more

CD34-positive cells per one kg donor's body weight after a procedure of apheresis on the fifth day from the beginning of the mobilization. The results are attached in Table 1.

Conclusion

The study has demonstrated that protocol for the mobilization and cell collecting, which includes use of G-CSF 5 mcg/kg subcutaneously twice a day and an implementation of apheresis on the fifth day, is more effective than the another protocol (G-CSF 10 mcg/kg subcutaneously once a day and an apheresis for a cell collecting on the fourth day after stimulation). The more efficient protocol has made it possible to achieve a larger percentage of CD34-positive cells in a peripheral blood in donors on a day of the first apheresis, a larger percentage of CD34-positive cells in a product of apheresis and as a result an increased quantity of CD34-positive cells per one kg donor's body weight.

Keywords

Allogeneic stem cell transplantation, hematopoietic stem cells, peripheral blood stem cells, mobilization, cell collecting, apheresis, donor.

Table 1. Comparative results for the tested HSC mobilization protocols

Parameter	Protocol of the mobilization and cell collection		P-value
	First protocol G-CSF 10 mcg/kg once a day + an apheresis on the fourth day from the beginning of the mobilization	Second protocol G-CSF 5 mcg/kg twice a day + an apheresis on the fifth day from the beginning of the mobilization	
Age, y.o. (midpoint)	33 (20-65)	38 (11-66)	>0.05
Sex	female	19 (55.9%)	>0.05
	male	15 (44.1%)	
Height, centimeter (midpoint)	170 (156-192)	172 (154-196)	>0.05
Weight, kg (midpoint)	78 (54-112)	74.5 (45-92)	>0.05
Circulating blood volume, L (midpoint)	5.2 (4.2-6.4)	5.1 (3.2-5.9)	>0.05
Count of leukocytes in a peripheral blood, $\times 10^9/l$ (midpoint)	46.3 (27.02-83.62)	48.2 (21.82-74.1)	>0.05
Count of CD34-positive cells in a peripheral blood for the first day of apheresis, % (midpoint)	0.069 (0.02-0.561)	0.165 (0.065-0.348)	<0.01
Count of CD34-positive cells in a product of the apheresis, % (midpoint)	0.388 (0.063-0.992)	0.547 (0.163-1.327)	<0.01
Count of CD34-positive cells per one kg donor's body weight, $\times 10^6$ (midpoint)	2.65 (0.65-7.56)	6.37 (1.65-20.39)	<0.01

Сравнение эффективности протоколов мобилизации и сбора у доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток методом афереза

Денис В. Камельских, Михаил Ю. Дроков, Валерия К. Апарцева, Максим А. Теляшов, Вера А. Васильева, Лариса А. Кузьмина, Татьяна В. Гапонова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ, Москва, Россия

Введение

Мировой тенденцией является увеличение числа трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В НМИЦ гематологии в настоящее

время применяется два протокола мобилизации и сбора ГСК: с проведением первого афереза на 4-й день от начала стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг/сут*1р/сутки подкожно) и на 5-й день от начала стимуляции (Г-КСФ 5

мкг/кг*2р/сутки подкожно). Целью исследования было определение оптимального протокола мобилизации ГСК у доноров для проведения аллогенной трансплантации.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ эффективности схем мобилизации был проведен у 63 доноров аллогенных ГСК. Детальные характеристики доноров представлены в таблице 1. Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета IBM SPSS v.23 (США). Для проверки нормальности распределения исследуемых выборок был использован критерий Шапиро-Уилка. Учитывая распределение, отличное от нормального, в дальнейшем для оценки различий между двумя независимыми выборками был использован U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности, учитывая малые выборки, был использован точный тест Фишера. Данные представлены посредством медианы, минимального и максимального значения.

Результаты

В обеих группах не было выявлено значимых различий таких параметров как возраст, пол, рост, вес, объем циркулирующей крови доноров, количество лейкоци-

тов в первый день афереза в периферической крови, хотя было предположение, что данные параметры могут влиять на эффективность мобилизации и сбора клеток. Однако, статистически достоверной оказалась большая эффективность режима мобилизации согласно второму протоколу (Г-КСФ 5мкг/кг*2р/сутки подкожно). Данный режим позволил получить значимо больше CD34-позитивных клеток в расчете на 1 кг веса донора после проведения процедуры афереза на 5-й день от момента начала мобилизации. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Выводы

Проведенное исследование показало, что мобилизация ГСК по схеме Г-КСФ 5 мкг/кг*2р/сут. с проведением процедуры афереза на 5 день эффективнее схемы Г-КСФ 10 мкг/кг*1р/сут. Данная схема позволила достичь большего процента CD34-позитивных клеток в периферической крови в день первого афереза, большего процента CD34-позитивных клеток в лейкоконцентрате, а также в итоге получить значимо больше CD34-позитивных клеток в расчете на 1 кг веса донора.

Ключевые слова

Аллогенная трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, мобилизация, сбор клеток, аферез, донор.

High-dose chemotherapy (HDCT) with allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in very high-risk patients with neuroblastoma and Ewing sarcoma family tumors: experience of R. Gorbacheva Memorial Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation

Ilya V. Kazantsev, Tatiana V. Iukhta, Asmik G. Gevorgian, Polina S. Tolkunova, Andrew V. Kozlov, Daria A. Zvyagintseva, Anton V. Malorodov, Elena V. Morozova, Andrei P. Litvinov, Alexander N. Shvetsov, Polina S. Kuga, Svetlana S. Safonova, Yuri A. Punanov, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Ilya Kazantsev

Phone: +7(963) 348 0524

E-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

Introduction

In spite of a relatively good prognosis of most neuroblastoma (NB) and localized Ewing sarcoma family tumors (ESFT), there is a subgroup of patients with unfavorable biological and clinical features, in which the outcomes are still poor. Patients with several high-risk features together with primary resistance and systemic relapse cases form an "ultrahigh" risk subgroup, in which most currently existing treatment modalities are ineffective. As allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other forms of immune therapy have no cross-resistance mechanisms with chemotherapy it is a potentially effective option in these cases.

Patients and methods

The results in a consecutive cohort of 29 allo-HSCT recipients (23 patients with very high-risk NB and 6 patients with

ESFT) were analyzed. The median follow-up was 18 (3-103) months. The indications for allo-HSCT were very high risk of relapse (n=2), primary chemoresistance (n=4) and systemic relapse (n=23). At the moment of allo-HSCT most patients were in complete (n=14) or very good partial remission (n=11), 4 patients had disease stabilization. In most patients (n=26) an allo-HSCT was performed from KIR-mismatched haploidentical family donor. All patients received non-myeloablative fludarabine-based conditioning regimens. In 15 patients transplant modification was used (CD34+ selection, n=3; CD3+19+ depletion, n=10; TCRαβ depletion, n=2), 14 patients received unmodified transplant with post-transplant cyclophosphamide (PTCM). In most cases one or several post-transplant interventions were performed: local control (n=4), combined chemo- and targeted therapy (n=6), donor lymphocyte infusions (n=4), donor NK-cells infusions (n=4) or other forms of immune therapy (n=6).